

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. August 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/064827 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/195**, (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, 41/00, A61P 17/00, 17/06, 19/00, 19/02, 25/00, 29/00, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/004254

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Dezember 2003 (23.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 01 917.0 17. Januar 2003 (17.01.2003) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: SAALMANN, Gerhard [DE/DE]; Gartenstrasse 19, 32049 Herford (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SAALMANN, Peter [DE/DE]; Werrestrasse 94a, 32049 Herford (DE). TRONNIER, Hagen [DE/DE]; Horstkottenknapp 17, 58313 Herdecke (DE).

(74) Anwalt: MILLER RECHTSANWÄLTE; Kaiser-Joseph-Strasse 260, 79098 Freiburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF PORPHYRIN SYNTHESIS SUBSTANCES FOR CARRYING OUT PHOTOTHERAPY AND FOR CURING SKIN AND ARTICULATION DISEASES

A1

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON SUBSTANZEN DER PORPHYRINSYNTHESE FÜR DIE ANWENDUNG IN DER PHOTOTHERAPIE SOWIE ZUR BEHANDLUNG VON HAUT- UND/ODER GELENKERKRANKUNGEN

WO 2004/064827

(57) Abstract: The invention relates to the use of porphyrin synthesis substances, in particular 5-amonolevulinic acid, if necessary in combination with salicylates in the form of acetylsalicyc acid and with antioxydising agents in the form of ascorbic acid when a phototherapy is carried out with a light emission whose wavelength ranges from 400 to 700 nm pour treating inflammatory processes, for instance on the skin and/or articulations of mammals and human beings, in particular for curing arthritis, simple psoriasis, arthropathic psoriasis and neuropathies such as a carpal tunnel syndrome or Bechterev's disease.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese, insbesondere der 5-Aminolevulinsäure, gewünschtenfalls in Kombination mit Salicylaten wie Acetylsalicylsäure und Antioxidantien, wie Ascorbinsäure, bei der Anwendung der Phototherapie mit einem Licht der Wellenlänge von 400 bis 700 nm zur Behandlung entzündlicher Prozesse z.B. an der Haut und/oder den Gelenken von Säugetieren und Menschen, insbesondere Arthritis, Psoriasis vulgaris, Psoriasis arthropathica sowie von Neuropathien wie dem Karpaltunnelsyndrom oder dem Morbus Bechterew.

VERWENDUNG VON SUBSTANZEN DER PORPHYRINSYNTHESE FÜR DIE ANWENDUNG IN DER PHOTOTHERAPIE SOWIE ZUR BEHANDLUNG VON HAUT-UND/ODER GELENKERKRANKUNGEN

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese gewünschtenfalls in Kombination mit Salicylaten und Antioxidantien bei der Anwendung der Phototherapie zur Behandlung der Psoriasis oder entzündlicher Prozesse z.B. an der Haut und/oder den Gelenken von Säugetieren und Menschen.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese gewünschtenfalls in Kombination mit Salicylaten und Antioxidantien zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung bei der Phototherapie bei der Behandlung der Psoriasis oder entzündlicher Prozesse z.B. an der Haut und/oder den Gelenken von Säugetieren und Menschen.

Unter entzündlichen Prozessen werden im Rahmen der Erfindung insbesondere die Psoriasis arthropathica und die nicht-psoriatische Polyarthritis verstanden.

Bei der Psoriasis arthropathica handelt es sich, anders als bei der nicht-psoriatischen Polyarthritis, wie der rheumatoide Arthritis und ähnlichen Krankheitsbildern, um das Zusammentreffen einer Psoriasis vulgaris mit mono-oder polyarthritischen Gelenkveränderungen, die neben anderen Gelenken insbesondere die Finger-, Fuß- und Zehengelenke, sowie die Wirbelsäule und die Hüftgelenke betreffen. Im Gegensatz zur rheumatoide Arthritis fallen bei Patienten mit Psoriasis arthropathica die rheumaserologischen Tests normalerweise negativ aus. Zur Behandlung der psoriatischen Arthritis werden derzeit überwiegend nicht-steroidale Antiphlogistika, aber auch Goldpräparate, Glukokortikosteroide, Retinoide, sowie Methotrexat und Cyclosporine eingesetzt. Der Erfolg dieser medikamentösen Maßnahmen ist jedoch oft unbefriedigend und insbesondere mit relativ hohen Nebenwirkungen bzw. Nebenwirkungsrisiken verbunden. Unerwünschte Nebenwirkungen sind besonders bei der meist erforderlichen Langzeithandlung zu beobachten.

Aufgabe der Erfindung ist es, solche Nebenwirkungen durch Bereitstellung und Verabreichung nebenwirkungssarmer Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in Verbindung mit einer nachfolgenden Bestrahlung mit sichtbarem Licht weitgehend zu vermeiden und gleichzeitig die Erfolgsrate und Verträglichkeit gegenüber den bekannten rein medikamentösen Behandlungsmethoden erheblich zu steigern.

Phototherapeutische Maßnahmen in Kombination mit der Anwendung von Medikamenten sind bereits verschiedentlich bekannt geworden:

So beschreibt die DE-A 100 63 076 die Verwendung von Aminolaevulinsäure zur Restenoseprophylaxe bei photodynamischer Therapie unter Anwendung von subletalen Lichtdosen.

Es ist auch bereits bekannt, dass bei der Behandlung von Hautkrankheiten verschiedene Wirkstoffe in Verbindung mit einer Bestrahlung des Körpers mit UV-Licht oder VIS wirksam werden (Psoriasis, Medizin in der Praxis, 20/00, S. 55 –59).

Aus Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie, Abstract Volume 5, Issue 2 (2001) S. 98-101, ISSN Nr. :1432-9417, ist auch eine experimentelle 5-Aminolävulinsäure-induzierte photodynamische Therapie (ALA-PDT) zur Behandlung solider Tumoren bekannt geworden. Als Lichtquelle wurde Laserlicht einer Wellenlänge von 635 nm und einer Leistung von 0,75 Watt eingesetzt.

Weiterhin ist es bekannt, Aspirin zusammen mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, wie z.B. Ibuprofen, zur Therapie von Arthritiden einzusetzen (Medications for Arthritis: www.orthop.washington.edu/arthritis/medications/05).

Zur Lösung der Aufgabe der Erfindung wird vorgeschlagen, Stoffe der Porphyrinsynthese, sowie von deren pharmakologisch brauchbaren Estern oder Salzen mit pharmakologisch verträglichen Säuren oder Basen, gewünschtenfalls in Kombination mit Salicylaten, vorzugsweise Acetylsalicylsäure und ggf. verträglichen Antioxidantien, vorzugsweise Ascorbinsäure, bei der Bestrahlungstherapie mit Licht einer Wellenlänge von 400 bis 700 nm, vorzugsweise 520 bis 580 nm, insbesondere im Bereich um 545 nm, zur Behandlung der Psoriasis und/oder entzündlichen Veränderungen an Gelenken des Menschen oder von Säugetieren, bereitzustellen und zu verwenden.

Die Methoden des oben angeführten Standes der Technik tragen zur vorgeschlagenen Lösung der Aufgabe der Erfindung nichts bei und eröffnen dem Fachmann keinen Weg, der Psoriasis oder entzündlichen Prozessen in den Gelenken wirklich erfolgreich und zuverlässig zu begegnen und gleichzeitig Nebenwirkungen weitestgehend auszuschließen.

Gegenstand der Erfindung ist somit die in den Patentansprüchen näher bezeichnete Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese, insbesondere der 5-Aminolaevulinsäure, gewünschtenfalls in Kombination mit Salicylaten und Antioxidantien.

Die Substanzen der Porphyrinsynthese (vorzugsweise 5-Aminolävulinsäure, kurz: ALA) sowie deren pharmakologisch brauchbaren Derivate oder Salze werden entweder allein oder in Kombination mit Salicylaten (vorzugsweise Acetylsalicylsäure) eingesetzt. Gewünschtenfalls werden sie zusätzlich kombiniert mit Antioxidantien, vorzugsweise Ascorbinsäure.

Die erfindungsgemäßen Substanzen sind systemisch oder lokal, parenteral oder enteral, vorzugsweise oral oder topisch in Form üblicher Arzneimittelzubereitungen verabreichbar. Die jeweils gewählten Wirkstoffe, bzw. deren Kombination kann vom Patienten auf besonders einfache Weise peroral, beispielsweise in Wasser oder Fruchtsaft gelöst oder suspendiert, eingenommen werden. Insbesondere für lokale Behandlungen können spezielle Injektionsformen vorgesehen werden.

Bei lokaler Behandlung ist es vorteilhaft, die Wirkstoffe oder deren Kombination entweder topisch durch percutane Infiltration in das Gewebe der betroffenen Körperstellen zu verabreichen oder diese tiefer in das betroffene Gewebe zu injizieren. Somit kommen einmal percutane Applikationsformen, wie Salben, Cremes oder Lotionen und zum anderen für die parenterale Injektion geeignete sterile Lösungen oder Emulsionen in Frage. Bei Salbengrundlagen empfiehlt sich ein vor der Bestrahlung angelegter Okklusivverband, der die aufgetragenen Wirkstoffe einschließt und damit sowohl die Wirksamkeit erhöht als auch die notwendige Einwirkungszeit verkürzt.

Als typische Arzneimittelzubereitungen kommen folglich alle üblichen pharmazeutischen Formen in Frage, die sich für eine parenterale oder entrale, insbesondere

orale oder ggf. auch topische Verabreichung eignen. Dies sind z.B. Pulver, Tabletten, Dragees, Weich- oder Hartgelatinekapseln, Brausetabletten, Emulsionen, Öle, Lösungen oder Lyophilisate, sowie sterile Injektionslösungen oder Emulsionen mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen.

Durch die neuartige Kombinationstherapie gemäß der vorliegenden Erfindung erreicht man überraschend eine zumindest teilweise, oft aber auch eine vollständige Reduzierung von akuten oder chronischen, spezifischen oder unspezifischen Gelenkentzündungen, sowie den Abbau von Bewegungseinschränkungen, eine weitgehende Schmerzfreiheit und die Rückführung von Schwellungen bis zum Normalzustand der befallenen Regionen des Körpers.

Desgleichen ist die erfindungsgemäß vorgeschlagene Therapie bei der Behandlung der Psoriasis der Haut in ihren unterschiedlichen klinischen Formen besonders wirksam. Die neuartige Kombination der Gabe von nebenwirkungsarmen Wirkstoffen mit einer Bestrahlung mit Licht eines definierten Wellenlängenbereichs von 400 bis 700 nm, vorzugsweise 520 bis 580 nm, insbesondere im Bereich um 545 nm, ist insbesondere bei der Behandlung der Psoriasis arthropatica (Psoriasis arthritis), von Arthritisformen anderer Pathogenese, von Neuropathien (z.B. dem Karpaltunnelsyndrom) sowie der Spondylarthritis ankyloetica (Morbus Bechterew) angezeigt.

Unter Stoffen der Porphyrinsynthese werden erfindungsgemäß insbesondere die 5-Aminolaevulinsäure (ALA) oder deren Ester, wie z.B. der Methylester (MALA) oder Salze, insbesondere die Hydrochloride, verstanden.

Allgemein sind alle Stoffe brauchbar, die während der Behandlung im menschlichen oder tierischen Gewebe zu Protoporphyrin IX (PP IX) verstoffwechselt werden, denn PP IX ist bei der Bestrahlung der wirksame Photosensibilisator; dieser wird dann im Organismus weiter zu Häm umgesetzt.

Unter dem Begriff Ester werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung allgemein die Ester von Carboxylgruppen der eingesetzten Wirkstoffe mit gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten C¹ bis C⁴ - aliphatischen oder C³ bis C⁷ - cycloaliphatischen Alkoholen oder sonstigen unbedenklichen oder die Therapie unterstützenden Verbindungen, die eine alkoholische -OH Gruppe aufweisen, verstanden. Umgekehrt sind natürlich auch Ester mit alkoholischen OH-Gruppen der

Wirkstoffe denkbar, die dann mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren, wie z.B. Essigsäure oder Propionsäure gebildet werden.

Zu den Alkoholen zählen insbesondere C¹ bis C⁴ aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol und Isopropanol.

Als Salzkomponenten mit basischen oder sauren Gruppen der erfindungsgemäß verwendeten Substanzen werden im Rahmen der Erfindung Salze mit pharmakologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren oder Basen verstanden. Hierzu gehören z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, sowie analog die Sulfate, Phosphate, Nitrates, Acetate, Propionate, Citrate, Lactate, Mandelate, Sorbate, Ascorbate oder die Maleate.

Mit sauren Gruppen, insbesondere Carboxylgruppen der Wirkstoffe erhält man brauchbare Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- . Magnesium- oder Zinksalze, sowie quaternäre Ammoniumsalze mit Ammoniak oder aliphatischen Aminen wie z.B. Methylamin oder Ethylamin. Es versteht sich, dass hier außerdem eine große Zahl weiterer Salzkomponenten in Frage kommt, wie sie bereits weitläufig pharmazeutisch zur Anwendung gelangt und bekannt sind.

Als Salicylat ist besonders die nebenwirkungsarme Acetylsalicylsäure einsetzbar. Daneben kommen auch Salicylsäure selbst oder andere wirksame Salicylsäurederivate oder deren Salze in Frage, wie z.B. Natrium-salicylat, Methylsalicylat oder Hydroxyethylsalicylat.

Als Antioxidantien können alle pharmakologisch unbedenklichen und ggf. die Therapie unterstützenden Verbindungen mit einem ausreichenden Redoxpotential, insbesondere die Ascorbinsäure, eingesetzt werden. Hierzu zählen z. B. auch folgende Substanzen, bzw. deren Salze oder Derivate: Isoascorbinsäure, Tocopherol, Glucon-säure oder Karotinoide.

Bewährt hat sich eine Kombination der 5-Aminolaevulinsäure mit Acetylsalicylsäure und gewünschtenfalls Ascorbinsäure im Gewichtsverhältnis von etwa 1 : 3 : 2.

Der Therapieablauf besteht aus der parenteralen oder enteralen, insbesondere oralen oder topischen Gabe der erfindungsgemäß Zubereitungen gefolgt von einer

Wartezeit von 60 bis 180, vorzugsweise 150 Minuten und einer sich anschließenden Phototherapie mit nicht zytotoxisch wirksamen Bestrahlungsdosen im oben angegebenen Wellenlängenbereich. Außer der Ganzkörperbestrahlung können besonders wirksam auch Teilpartien und Einzelgelenke bestrahlt werden. Ebenso ist es möglich, über Lichtleiter oder Endoskope das Licht direkt an das entzündete Gewebe heran zu bringen.

Als nicht zytotoxisch gilt eine wirksame Strahlungsdosis im Bereich von etwa 5 bis 50 J / cm². Sie muß je nach Empfindlichkeit des Patienten so gewählt werden, dass an den bestrahlten Körperregionen erkennbare und unerwünschte Begleiterscheinungen, wie z.B. Hautreizungen oder Entzündungsscheinungen vermieden werden. Da die Therapie in der Regel aus mehreren, vorzugsweise 6 bis 15 Bestrahlungen besteht, ist es dem behandelnden Arzt leicht möglich, sich an die optimale Bestrahlungsdosis heranzutasten und so Überdosierungen zu vermeiden. Da die Bestrahlung mit dem wenig aggressiven sichtbaren Licht erfolgt, ist die Behandlung im Gegensatz zu ultraviolettem Licht ohnehin in sehr weiten Grenzen unproblematisch.

Die Belichtungs- und Bestrahlungseinheit kann aus einer oder mehreren Lampeneinheiten bestehen, durch die die Haut ganz oder teilweise mit sichtbarem Licht des oben angegebenen Wellenlängenbereichs, ganz besonders bevorzugt mit Grünlicht einer Wellenlänge von 540 bis 550 nm, bestrahlt wird. Die Intensität der Behandlung wird je nach Konstitution des Patienten und der Dauer und Ernsthaftigkeit seiner Erkrankung durch Variation der Wirkstoffe, der Bestrahlungsstärke, der Wellenlänge, des Bestrahlungsabstands, der Bestrahlungsdauer und, bei wiederholten Behandlungen, des Zeitabstands der Bestrahlungen gesteuert. Die erforderliche Bestrahlungsdosis bzw. die Bestrahlungsdauer ist vom Arzt anhand der obigen Kriterien und der speziellen Anamnese ohne weiteres ermittelbar.

Erfindungsgemäß wird für die Ganzkörperbestrahlung eine Bestrahlungsdosis von 5 bis 50 J / cm² vorgeschlagen. Bevorzugt ist eine Bestrahlungsdosis von etwa 15 J / cm². Bei lokaler Behandlung empfiehlt sich eine Bestrahlungsdosis von 10 – 80 J / cm². Die Bestrahlungsdauer ist abhängig vom Abstand der Strahlungsquelle von der zu bestrahlenden Körperoberfläche und der Strahlungsleistung der verwendeten Strahler. Im Normalfall sollen die Lichtquellen bei Ganzkörperbestrahlung einen Ab-

stand von 10 bis 50 cm haben. Bei einer Strahlungsleistung von 20 mW / cm² beträgt die Bestrahlungszeit pro Behandlung etwa 20 bis 30 Minuten. Bei lokaler Behandlung beträgt der Abstand eines Strahlers mit einer Leistung von 40 mW / cm² von der Oberfläche des zu behandelnden Körperteils etwa 10 bis 15 cm. Die Bestrahlungsdauer liegt in diesem Fall zwischen 10 und 20 Minuten. Die angegebenen Parameter sind am Normalfall ausgerichtet und können im Rahmen der Verträglichkeit durchaus hiervon abweichen.

Untersuchungsergebnisse

Im Rahmen einer Pilotstudie sind 5 Patienten mit der Diagnose einer schweren Psoriasis arthropatica behandelt worden.

Die Ergebnisse werden wie folgt zusammengefasst:

<u>Geschlecht</u>	<u>ØAlter (Jahre)</u>	<u>ØKrankheitsdauer (Jahre)</u>	<u>bisherige Behandlung</u>
m: 1	50,4	16,4	MTX, Kortikoide,
w: 4			nicht steroidale Antiphlogistica

Ergebnisse nach dreiwöchiger Therapie (9 Anwendungen in gleichen Abständen)

Sehr gut: 4 (erscheinungsfrei)

Gut: 1 (geringe Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen)

Mäßig oder ohne Besserung: 0

Fallbeispiel

Ein 41 Jahre alter Mann mit einem Körpergewicht von 80 kg litt seit 15 Jahren an erythematо-squamöser Psoriasis v. der Prädilektionsstellen und seit 5 Jahren an

Psoriasis arthritis der Interphalangealgelenke der Hände und Füße. Er klagte über Bewegungseinschränkung, Morgensteifigkeit und Druckschmerz. Die bisherige Therapie bestand aus der Verabreichung nichtsteroidaler Antiphlogistika und dem Antirheumaticum Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg / Woche. Der Behandlungserfolg war mäßig.

Zwei Wochen nach Absetzen der bisherigen Therapie wurde über einen Zeitraum von drei Wochen drei mal wöchentlich eine Kombination von 160 mg (2 mg/kg Körpergewicht) 5-Aminolävulinsäure, 400 mg (5 mg/kg Körpergewicht) Acetylsalicylsäure und 240 mg (3 mg/kg Körpergewicht) Ascorbinsäure oral verabreicht. Jeweils nach 150 Minuten Wartezeit nach der Applikation wurde eine Ganzkörperbestrahlung mit grünem Licht (Wellenlänge 540-550 nm, Dosis: 15 J/cm²) vorgenommen. Das Ergebnis der Behandlung war gut. Sowohl die Morgensteifigkeit als auch die Schmerzen nahmen erheblich ab. Gegenüber dem Resultat der Vorbehandlung wurde ohne subjektive Nebenwirkungen eine deutliche Abnahme der subjektiven und objektiven Symptomatik festgestellt. Das Arthritis-Score (Besserung in %) lag bei 56, dasjenige der Morgensteifigkeit bei 83 %. Die Laborwerte (Transaminasen, Blutbild, BSG) blieben unverändert.

Patentansprüche:

1. Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese oder deren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Anwendung der Phototherapie mit einem Licht der Wellenlänge von 400 – 700 nm sowie zur Behandlung der Psoriasis und von entzündlichen Prozessen an der Haut und/oder den Gelenken von Säugetieren und Menschen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoff zusätzlich ein Salicylat eingesetzt wird.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoff zusätzlich ein Antioxidans eingesetzt wird.
4. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Substanz der Porphyrinsynthese 5-Aminolaevulinsäure(ALA) eingesetzt wird.
5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Salicylat Acetylsalicylsäure eingesetzt wird.
6. Verwendung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Antioxidans Ascorbinsäure oder ein pharmakologisch verträgliches Salz derselben eingesetzt wird.
7. Verwendung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Wellenlänge des Lichts 400 bis 700 nm beträgt.
8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Wellenlänge des Lichts etwa 545 nm beträgt.

9. Verwendung nach Anspruch 1 bis 8, bei der Behandlung von Arthritis, Psoriasis vulgaris, Psoriasis arthropathica sowie von Neuropathien wie dem Karpaltunnelsyndrom oder dem Morbus Bechterew.
10. Verwendung von Substanzen der Porphyrinsynthese nach den Ansprüchen 1 bis 9 zur Phototherapie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/04254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/195 A61K41/00 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/00
A61P19/02 A61P25/00 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, FSTA, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/06602 A (GOLUB ALLYN L ; MANTELLE JUAN A (US); NOVEN PHARMA (US)) 7 March 1996 (1996-03-07) page 3, lines 20-26 page 4, lines 7-12 page 8, lines 11-20 page 12, lines 8-25	1,4,6,7, 9,10
X	US 5 368 841 A (TRAUNER KENNETH ET AL) 29 November 1994 (1994-11-29) column 2, line 65 - column 3, line 7 column 3, lines 42-56 column 6, lines 9-16; example D; tables 1,2	1,2,4,7, 9,10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

^a Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

26 May 2004

Date of mailing of the International search report

04/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Houyvet, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/04254

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/15273 A (GEN HOSPITAL CORP) 16 April 1998 (1998-04-16) page 2, lines 28-32 page 4, lines 26-29; table 1 page 11, lines 10-14 -----	1,2,4,7, 9,10
Y	CALZAVARA-PINTON P G ET AL: "PHOTODYNAMIC THERAPY WITH SYSTEMIC ADMINISTRATION OF PHOTOSENSITIZERS IN DERMATOLOGY" JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B: BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE S.A., BASEL, CH, vol. 36, no. 2, 1 November 1996 (1996-11-01), pages 225-231, XP000675962 ISSN: 1011-1344 abstract page 229, column 2, paragraphs 3-5,7 -----	1-10
Y	US 5 520 905 A (UHLMANN BEATE ET AL) 28 May 1996 (1996-05-28) column 1, lines 8-14 column 2, lines 7-30,51-62 column 7, lines 20-23 -----	1-10
E	WO 2004/024144 A (CANDELA CORP) 25 March 2004 (2004-03-25) page 1, lines 5-7 page 3, lines 5-17 page 4, line 29 page 5, lines 11-17 page 8, lines 14-16 page 9, lines 24-29 page 13, line 28 page 15, line 15 - page 17, line 7 page 21, line 27 - page 22, line 9; example 2 -----	1-5,7-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/04254

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9606602	A	07-03-1996	US 5446070 A AU 3416895 A AU 7672294 A CA 2170505 A1 WO 9606602 A1 CA 2170504 A1 WO 9505813 A1 WO 9640084 A1 US 5719197 A		29-08-1995 22-03-1996 21-03-1995 27-02-1996 07-03-1996 02-03-1995 02-03-1995 19-12-1996 17-02-1998
US 5368841	A	29-11-1994	AU 693088 B2 AU 6137594 A CA 2155833 A1 EP 0682517 A1 JP 8507755 T WO 9417797 A1		25-06-1998 29-08-1994 18-08-1994 22-11-1995 20-08-1996 18-08-1994
WO 9815273	A	16-04-1998	EP 0959879 A1 WO 9815273 A1 US 5942534 A		01-12-1999 16-04-1998 24-08-1999
US 5520905	A	28-05-1996	DE 4320871 A1 AT 176589 T DE 59407788 D1 EP 0633017 A2 ES 2130307 T3 JP 7010750 A		05-01-1995 15-02-1999 25-03-1999 11-01-1995 01-07-1999 13-01-1995
WO 2004024144	A	25-03-2004	US 2004048842 A1 WO 2004024144 A1		11-03-2004 25-03-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/04254

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/195 A61K41/00 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/00
A61P19/02 A61P25/00 A61P29/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, FSTA, PASCAL

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96/06602 A (GOLUB ALLYN L ; MANTELLE JUAN A (US); NOVEN PHARMA (US)) 7. März 1996 (1996-03-07) Seite 3, Zeilen 20-26 Seite 4, Zeilen 7-12 Seite 8, Zeilen 11-20 Seite 12, Zeilen 8-25	1,4,6,7, 9,10
X	US 5 368 841 A (TRAUNER KENNETH ET AL) 29. November 1994 (1994-11-29) Spalte 2, Zeile 65 – Spalte 3, Zeile 7 Spalte 3, Zeilen 42-56 Spalte 6, Zeilen 9-16; Beispiel D; Tabellen 1,2	1,2,4,7, 9,10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

26. Mai 2004

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

04/06/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Houyvet, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/04254

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98/15273 A (GEN HOSPITAL CORP) 16. April 1998 (1998-04-16) Seite 2, Zeilen 28-32 Seite 4, Zeilen 26-29; Tabelle 1 Seite 11, Zeilen 10-14 -----	1,2,4,7, 9,10
Y	CALZAVARA-PINTON P G ET AL: "PHOTODYNAMIC THERAPY WITH SYSTEMIC ADMINISTRATION OF PHOTOSENSITIZERS IN DERMATOLOGY" JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B: BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE S.A., BASEL, CH, Bd. 36, Nr. 2, 1. November 1996 (1996-11-01), Seiten 225-231, XP000675962 ISSN: 1011-1344 Zusammenfassung Seite 229, Spalte 2, Absätze 3-5,7	1-10
Y	US 5 520 905 A (UHLMANN BEATE ET AL) 28. Mai 1996 (1996-05-28) Spalte 1, Zeilen 8-14 Spalte 2, Zeilen 7-30,51-62 Spalte 7, Zeilen 20-23 -----	1-10
E	WO 2004/024144 A (CANDELA CORP) 25. März 2004 (2004-03-25) Seite 1, Zeilen 5-7 Seite 3, Zeilen 5-17 Seite 4, Zeile 29 Seite 5, Zeilen 11-17 Seite 8, Zeilen 14-16 Seite 9, Zeilen 24-29 Seite 13, Zeile 28 Seite 15, Zeile 15 - Seite 17, Zeile 7 Seite 21, Zeile 27 - Seite 22, Zeile 9; Beispiel 2 -----	1-5,7-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/04254

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9606602	A	07-03-1996	US	5446070 A		29-08-1995
			AU	3416895 A		22-03-1996
			AU	7672294 A		21-03-1995
			CA	2170505 A1		27-02-1996
			WO	9606602 A1		07-03-1996
			CA	2170504 A1		02-03-1995
			WO	9505813 A1		02-03-1995
			WO	9640084 A1		19-12-1996
			US	5719197 A		17-02-1998
US 5368841	A	29-11-1994	AU	693088 B2		25-06-1998
			AU	6137594 A		29-08-1994
			CA	2155833 A1		18-08-1994
			EP	0682517 A1		22-11-1995
			JP	8507755 T		20-08-1996
			WO	9417797 A1		18-08-1994
WO 9815273	A	16-04-1998	EP	0959879 A1		01-12-1999
			WO	9815273 A1		16-04-1998
			US	5942534 A		24-08-1999
US 5520905	A	28-05-1996	DE	4320871 A1		05-01-1995
			AT	176589 T		15-02-1999
			DE	59407788 D1		25-03-1999
			EP	0633017 A2		11-01-1995
			ES	2130307 T3		01-07-1999
			JP	7010750 A		13-01-1995
WO 2004024144	A	25-03-2004	US	2004048842 A1		11-03-2004
			WO	2004024144 A1		25-03-2004